

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nitisinone MDK 2 mg capsule
Nitisinone MDK 5 mg capsule
Nitisinone MDK 10 mg capsule
Nitisinone MDK 20 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Nitisinone MDK 2 mg capsule

Fiecare capsulă conține nitizinsonă 2 mg.

Nitisinone MDK 5 mg capsule

Fiecare capsulă conține nitizinsonă 5 mg.

Nitisinone MDK 10 mg capsule

Fiecare capsulă conține nitizinsonă 10 mg.

Nitisinone MDK 20 mg capsule

Fiecare capsulă conține nitizinsonă 20 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule.

Capsulele conțin o pulbere albă sau aproape albă.

Nitisinone MDK 2 mg capsule

Capsule albe, opace (de 15,7 mm), inscripționate cu cerneală neagră „2 mg” pe capac și „Nitisinone” pe corp.

Nitisinone MDK 5 mg capsule

Capsule albe, opace (de 15,7 mm), inscripționate cu cerneală neagră „5 mg” pe capac și „Nitisinone” pe corp.

Nitisinone MDK 10 mg capsule

Capsule albe, opace (de 15,7 mm), inscripționate cu cerneală neagră „10 mg” pe capac și „Nitisinone” pe corp.

Nitisinone MDK 20 mg capsule

Capsule albe, opace (de 15,7 mm), inscripționate cu cerneală neagră „20 mg” pe capac și „Nitisinone” pe corp.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii (din orice grupă de vârstă) cu diagnostic confirmat de tirozinemie ereditară de tip 1 (TE-1), în asociere cu reducerea aportului alimentar de tirozină și fenilalanină.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu nitizidonă trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu TE-1.

Doze

Tratamentul tuturor genotipurilor bolii trebuie inițiat cât mai curând posibil, pentru creșterea ratei de supraviețuire și evitarea complicațiilor de tipul insuficienței hepatice, cancerului hepatic și bolilor renale. Tratamentul cu nitizidonă trebuie asociat cu un regim dietetic cu conținut redus de fenilalanină și tirozină; acest regim trebuie controlat prin monitorizarea aminoacizilor plasmatici (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Doza zilnică inițială recomandată la adulți, copii și adolescenți este de 1 mg/kg, administrată pe cale orală. Doza de nitizidonă trebuie ajustată pentru fiecare pacient. Se recomandă administrarea dozei o dată pe zi. Cu toate acestea, din cauza datelor limitate provenite de la pacienți cu greutate corporală <20 kg, se recomandă divizarea dozei zilnice în două administrări zilnice la această grupă de pacienți.

Ajustarea dozei

În timpul monitorizării periodice se recomandă urmărirea valorilor urinare de succinilacetonă, valorile testelor funcției hepatice și valorile de alfa-fetoproteină (vezi pct. 4.4). Dacă succinilacetonă este încă detectabilă în urină după o lună de la începerea tratamentului cu nitizidonă, doza de nitizidonă trebuie crescută la 1,5 mg/kg și zi. O doză de 2 mg/kg și zi poate fi necesară pe baza evaluării tuturor parametrilor biochimici. Această doză trebuie considerată drept doza maximă pentru toți pacienții.

Dacă răspunsul biochimic este satisfăcător, doza trebuie ajustată numai în conformitate cu creșterea greutății.

Cu toate acestea, în afara testelor menționate, în timpul inițierii terapiei, după trecerea de la administrarea de două ori pe zi la administrarea o dată pe zi sau dacă apare o deteriorare, este necesar să se monitorizeze mai atent toți parametrii biochimici disponibili (de exemplu succinilacetonă plasmatică, 5-aminolevulinatul urinar (ALA) și activitatea porfobilinogen (PBG)-sintetazei eritrocitare).

Grupe speciale de pacienți

Nu există recomandări specifice referitoare la dozele pentru vârstnici sau pentru pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Copii și adolescenți

Recomandarea dozei în mg/kg este identică pentru copii și adulți.

Cu toate acestea, din cauza datelor limitate provenite de la pacienți cu greutate corporală <20 kg, se recomandă divizarea dozei zilnice în două administrări zilnice la această grupă de pacienți.

Mod de administrare

Administrare orală.

Capsula poate fi deschisă și conținutul dispersat într-o mică cantitate de apă sau alimente, imediat înainte de administrare.

Alte forme farmaceutice sunt disponibile pentru pacienți copii și adolescenți care au dificultăți legate de înghițirea capsulelor.

Se recomandă ca, în cazul în care inițierea tratamentului cu nitizinsonă are loc împreună cu alimente, această administrare să fie menținută de rutină, vezi pct. 4.5.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Mamele care primesc nitizinsonă nu trebuie să alăpteze (vezi pct. 4.6 și 5.3).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Examinările periodice trebuie efectuate la interval de 6 luni; în cazul apariției unor evenimente adverse, sunt recomandate intervale mai scurte între examinări.

Monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale tirozinei

Înainte de inițierea tratamentului cu nitizinsonă și ulterior periodic, cel puțin o dată pe an, se recomandă efectuarea examenului oftalmologic cu lampă electrică cu fantă. Un pacient care prezintă tulburări de vedere în cursul tratamentului cu nitizinsonă trebuie examinat imediat de către un oftalmolog. Trebuie verificat dacă pacientul respectă regimul alimentar și trebuie măsurată concentrația plasmatică a tirozinei. În cazul în care concentrația plasmatică a tirozinei depășește 500 micromol/l, trebuie stabilit un regim dietetic mai restrictiv, prin reducerea ulterioară a aportului de tirozină și fenilalanină. Nu se recomandă scăderea concentrației plasmatice a tirozinei prin reducerea sau întreruperea administrării nitizinsonei, deoarece defectul metabolic poate duce la deteriorarea stării clinice a pacientului.

Monitorizarea hepatică

Funcția ficatului trebuie monitorizată periodic prin explorări funcționale hepatice și prin controlul imagistic al ficatului. De asemenea, se recomandă monitorizarea concentrațiilor serice de alfa-fetoproteină. Creșterea concentrației serice de alfa-fetoproteină poate avea semnificația unui tratament inadecvat. La pacienții care prezintă o creștere a concentrației serice de alfa-fetoproteină sau semne de noduli hepatici sunt necesare investigații suplimentare privind prezența unor eventuale tumori maligne hepatice.

Monitorizarea numărului de trombocite și leucocite

Se recomandă monitorizarea periodică a numărului de trombocite și leucocite, deoarece în timpul evaluării clinice s-au observat unele cazuri reversibile de trombocitopenie și leucopenie.

Utilizare concomitentă cu alte medicamente

Nitizinsona este un inhibitor moderat al CYP 2C9. Prin urmare, tratamentul cu nitizinsonă poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent, metabolizate în principal prin intermediul CYP 2C9. Pacienții tratați cu nitizinsonă care sunt tratați concomitent cu medicamente cu interval terapeutic îngust, metabolizate prin intermediul CYP 2C9, cum sunt warfarina și fenitoina, trebuie monitorizați cu atenție. Poate fi necesară ajustarea dozei acestor medicamente administrate concomitent (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nitizinsona este metabolizată *in vitro* de către izoenzima CYP 3A4 și în consecință poate fi necesară ajustarea dozei când nitizinsona este administrată concomitent cu inhibitori sau inductori ai acestor enzime.

Pe baza datelor provenite dintr-un studiu privind interacțiunile clinice, efectuat cu nitizinsonă 80 mg la starea de echilibru, nitizinsona este un inhibitor moderat al CYP 2C9 (o creștere de 2,3 ori a ASC a tolbutamidei); prin urmare, tratamentul cu nitizinsonă poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent, metabolizate în principal prin intermediul CYP 2C9 (vezi pct. 4.4).

Nitizinsona este un inductor slab al CYP 2E1 (scădere cu 30% a ASC a clorzoxazonei) și un inhibitor slab al OAT1 și OAT3 (creștere de 1,7 ori a ASC a furosemidei), însă nitizinsona nu a inhibat CYP 2D6 (vezi pct. 5.2).

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile dintre alimente și Nitisinone MDK capsule. Cu toate acestea, nitizinsona a fost administrată împreună cu alimente în timpul studiilor privind eficacitatea și siguranța. În consecință, dacă nitizinsona sub formă de Nitisinone MDK capsule este administrată inițial împreună cu alimente, se recomandă menținerea aceluiași mod de administrare, vezi pct. 4.2.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea nitizinsoniei la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Nitisinone MDK nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu nitizinsonă. Nitizinsona traversează placenta la om.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă nitizinsona se excretă în laptele uman. Studiile la animale au demonstrat reacții adverse postnatale prin expunerea la nitizinsona din lapte. În consecință, mamele care utilizează nitizinsonă nu trebuie să alăpteze, deoarece riscul pentru sugar nu poate fi exclus (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Fertilitatea

Nu există date referitoare la faptul că nitizinsona ar afecta fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nitisinone are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Reacțiile adverse la nivelul ochilor (vezi pct. 4.8) pot afecta vederea. În cazul în care este afectată vederea, pacientul nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje până când nu se remite evenimentul advers.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Prin mecanismul său de acțiune, nitizinsona determină creșterea valorilor tirozinei ale tuturor pacienților tratați cu nitizinsonă. Prin urmare, reacțiile adverse la nivel ocular, precum conjunctivită, opacitate corneană, cheratită, fotofobie și dureri oculare, legate de valorile crescute ale tirozinei sunt frecvente. Alte reacții adverse frecvente includ trombocitopenie, leucopenie și granulocitopenie. Dermatita exfoliativă poate apărea mai puțin frecvent.

Lista reacțiilor adverse sub formă tabelară

Reacțiile adverse prezentate mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de frecvența absolută se bazează pe datele provenite dintr-un studiu clinic și din utilizarea post

punere pe piață. Frecvența este definită ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Trombocitopenie, leucopenie, granulocitopenie
	Mai puțin frecvente	Leucocitoză
Tulburări oculare	Frecvente	Conjunctivită, opacitate corneană, cheratită, fotofobie, durere oculară
	Mai puțin frecvente	Blefarită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Dermatită exfoliativă, erupții eritematoase, prurit
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Valori crescute ale tirozinei

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tratamentul cu nitizinoză determină creșterea valorilor de tirozină. Valorile crescute de tirozină au fost asociate cu reacții adverse la nivel ocular, precum opacitate corneană și leziuni hipercheratozice. Restricțiile alimentare de tirozină și fenilalanină ar trebui să limiteze toxicitatea asociată acestui tip de tirozinemie prin scăderea valorilor tirozinei (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice, granulocitopenia a fost severă mai puțin frecvent ($< 0,5 \times 10^9/l$) și nu a fost asociată cu infecții. Reacțiile adverse care implică clasa Tulburări hematologice și limfatice din clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe s-au diminuat la continuarea tratamentului cu nitizinoză.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță este bazat în principal pe datele provenite de la copii și adolescenți, deoarece tratamentul cu nitizinoză trebuie început imediat după ce s-a stabilit diagnosticul de TE-1. Pe baza datelor provenite din studiile clinice și din experiența post punere pe piață nu există indicații privind faptul că profilul de siguranță ar fi diferit pentru subgrupe diferite de copii și adolescenți sau diferit față de profilul de siguranță la pacienții adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Ingestia accidentală de nitizinoză de către persoanele cu regim alimentar normal, fără restricție pentru tirozină și fenilalanină, duce la creșterea valorilor de tirozină. Valorile crescute de tirozină au fost asociate cu toxicitate oculară, cutanată și la nivelul sistemului nervos. Restricțiile alimentare de tirozină și fenilalanină ar trebui să limiteze toxicitatea asociată acestui tip de tirozinemie. Nu sunt disponibile informații cu privire la tratamentul specific al supradozajului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, diverse medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, codul ATC: A16AX04.

Mecanism de acțiune

Defectul biochimic în TE-1 constă în deficitul de fumarilacetoacetat hidrolază, care este enzima finală a căii catabolice a tirozinei. Nitizina este un inhibitor competitiv al 4-hidroxifenilpiruvat dioxigenazei, o enzimă care precede fumarilacetoacetat hidrolaza pe calea catabolică a tirozinei. Prin inhibarea catabolismului normal al tirozinei la pacienții cu TE-1, nitizina previne acumularea intermediarilor toxici maleilacetoacetat și fumarilacetoacetat. La pacienții cu TE-1, acești intermediari sunt transformați în metaboliți toxici succinilacetonă și succinilacetoacetat. Succinilacetonă inhibă calea de sinteză a porfirinei, ducând la acumularea de 5-aminolevulinat.

Efecte farmacodinamice

Tratamentul cu nitizina duce la normalizarea metabolismului porfirinei, cu activitate normală a porfobilinogen sintetazei eritrocitare și 5-aminolevulinatului urinar, scăderea excreției urinare de succinilacetonă, creșterea concentrației plasmatice de tirozină și creșterea excreției urinare a acizilor fenolici. Datele disponibile dintr-un studiu clinic arată că la peste 90% dintre pacienți, succinilacetonă urinară s-a normalizat în timpul primei săptămâni de tratament. Succinilacetonă nu trebuie să fie detectabilă în urină sau plasmă când doza de nitizina este ajustată în mod adecvat.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul clinic a fost în regim deschis și fără grup de control. Frecvența administrării în cadrul studiului a fost de două ori pe zi. Probabilitățile de supraviețuire după 2, 4 și 6 ani de tratament cu nitizina sunt rezumate în tabelul de mai jos.

Studiul NTBC (N=250)			
Vârsta la începutul tratamentului	2 ani	4 ani	6 ani
≤ 2 luni	93%	93%	93%
≤ 6 luni	93%	93%	93%
> 6 luni	96%	95%	95%
Global	94%	94%	94%

Datele dintr-un studiu utilizat ca un control istoric (van Spronsen et al., 1994) au evidențiat următoarea probabilitate de supraviețuire.

Vârsta la debutul simptomelor	1 an	2 ani
< 2 luni	38%	29%
2-6 luni	74%	74%
> 6 luni	96%	96%

De asemenea, s-a constatat că tratamentul cu nitizina determină reducerea riscului dezvoltării unui carcinom hepatocelular comparativ cu datele istorice privind tratamentul bazat numai pe regim alimentar restrictiv. S-a constatat că inițierea precoce a tratamentului a dus la o scădere ulterioară a riscului dezvoltării unui carcinom hepatocelular.

Probabilitatea la 2, 4 și 6 ani de a nu apărea carcinom hepatocelular (CHC) în timpul tratamentului cu nitizina pentru pacienții cu vârsta de 24 luni sau mai mică la începerea tratamentului și pentru cei cu vârsta peste 24 luni la începerea tratamentului este prezentată în tabelul următor:

Studiul NTBC (N=250)							
	Număr de pacienți la				Probabilitatea de a nu apărea CHC (interval de încredere 95%) la		
	Începere	2 ani	4 ani	6 ani	2 ani	4 ani	6 ani
Toți pacienții	250	155	86	15	98 % (95; 100)	94 % (90; 98)	91 % (81; 100)
Vârsta la începere ≤ 24 luni	193	114	61	8	99 % (98; 100)	99 % (97; 100)	99 % (94; 100)
Vârsta la începere > 24 luni	57	41	25	8	92 % (84; 100)	82 % (70; 95)	75 % (56; 95)

În cadrul unui sondaj internațional la pacienți cu HT-1 în tratament exclusiv cu restricție alimentară, s-a constatat că CHC a fost diagnosticat la 18% dintre toți pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

S-a efectuat un studiu de evaluare a FC, a eficacității și a siguranței administrării o dată pe zi comparativ cu administrarea de două ori pe zi, la 19 pacienți cu HT-1. Nu au existat diferențe importante din punct de vedere clinic cu privire la EA sau alte evaluări ale siguranței între administrarea o dată pe zi și administrarea de două ori pe zi. Niciun pacient nu a prezentat concentrații detectabile de succinilacetonă (SA) la sfârșitul perioadei de tratament cu administrare o dată pe zi. Studiul indică faptul că administrarea o dată pe zi este sigură și eficientă la pacienții din toate grupele de vârstă. Cu toate acestea, datele provenite de la pacienți cu greutate corporală <20 kg sunt limitate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu s-au efectuat studii specifice privind absorbția, distribuția, metabolizarea și eliminarea nitizinei. După administrarea unei doze unice de capsule de nitizină (1 mg/kg) la 10 voluntari sănătoși de sex masculin, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al nitizinei a fost de 54 de ore (cu valori de la 39 la 86 de ore). Analiza farmacocinetică a populației s-a efectuat pe un grup de 207 pacienți cu TE-1. Clearance-ul și timpul de înjumătățire plasmatică au fost de 0,0956 l/kg și respectiv de 52,1 ore.

Studii *in vitro* care au utilizat microzomi hepatici umani și enzime P450 exprimate prin ADNc au demonstrat că metabolizarea mediată de către CYP 3A4 a fost limitată.

Pe baza datelor provenite dintr-un studiu privind interacțiunile clinice, efectuat cu nitizină 80 mg la starea de echilibru, nitizina a determinat o creștere de 2,3 ori a ASC_{∞} a substratului CYP 2C9 tolbutamidă, ceea ce indică o inhibare moderată a CYP 2C9. Nitizina a determinat o scădere cu aproximativ 30% a ASC_{∞} a clorzoxazonei, ceea ce indică o inducere slabă a CYP 2E1. Nitizina nu inhibă CYP 2D6, având în vedere că ASC_{∞} a metoprololului nu a fost afectată de administrarea nitizinei. ASC_{∞} a furosemidei a crescut de 1,7 ori, indicând o inhibare slabă a OAT1/OAT3 (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Pe baza studiilor *in vitro*, nu se așteaptă ca nitizina să inhibe metabolizarea mediată de către CYP 1A2, 2C19 sau 3A4 sau să inducă CYP 1A2, 2B6 sau 3A4/5. Nu se preconizează ca nitizina să inhibe transportul mediat de către gp-P, BCRP sau OCT2. Nu se preconizează ca concentrația plasmatică de nitizină atinsă în context clinic să inhibe transportul mediat de către OATP1B1, OATP1B3.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nitizina a manifestat embriotoxicitate și fetotoxicitate la șoarece și iepure, la doze semnificative clinic. La iepure, nitizina a indus o creștere dependentă de doză a malformațiilor (hernie ombilicală și gastroschizis) începând de la o doză de 2,5 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om (2 mg/kg și zi).

Un studiu de dezvoltare pre- și postnatală efectuat la șoarece a demonstrat o reducere semnificativă statistic a supraviețuirii și dezvoltării puilor în perioada de întrerupere a alăptării, la doze de 125 de ori și respectiv de 25 ori mai mari, doza maximă recomandată la om, cu o influențare a tendinței negative de supraviețuire a puilor începând de la doza de 5 mg/kg și zi. La șobolan, expunerea prin intermediul laptelui a dus la scăderea greutateii medii a puilor și la leziuni ale corneei.

Nu a fost observată activitate mutagenă, în schimb s-a observat o slabă activitate clastogenă în studiile *in vitro*. Nu s-au obținut dovezi cu privire la genotoxicitatea *in vivo* (testul cu micronuclei la șoarece și testul sintezei neprogramate de ADN pe ficat de șoarece). Nitizinona nu a demonstrat carcinogenitate în cadrul unui studiu privind carcinogenitatea, cu durată de 26 săptămâni, efectuat la șoareci transgenici (TgrasH2).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Amidon pregelatinizat (porumb)

Învelișul capsulei

Gelatină

Dioxid de titan (E 171)

Cerneală de inscripționare

Oxid negru de fer (E 172)

Șelac

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Nitisinone MDK 2 mg, 5 mg și 10 mg capsule

2 ani.

Nitisinone MDK 20 mg capsule

3 ani.

După prima deschidere

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Alternativ, capsulele pot fi păstrate pentru o singură perioadă de 2 luni la o temperatură care să nu depășească 25°C, după care medicamentul trebuie eliminat.

Dacă capsula este deschisă

Dacă capsula este deschisă și conținutul dispersat într-o mică cantitate de apă sau alimente (vezi pct. 4.2), pulberea dispersată trebuie consumată imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din plastic HDPE cu capac din plastic LDPE care conține 60 de capsule.
Fiecare ambalaj de carton conține un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MendeliKABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Mallow Road
Cork, T23 AT2P, Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1217/001
EU/1/17/1217/002
EU/1/17/1217/003
EU/1/17/1217/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 august 2017
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIĂȚA**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Elara Pharmaservices Europe Limited
239 Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin, Dublin
D15 KV21, Irlanda

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2)

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea PRAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nitisinone MDK 2 mg capsule
nitizinoză

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține nitizinoză 2 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă

60 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MendeliKABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Mallow Road
Cork, T23 AT2P, Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1217/ 001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INSTRUCȚIUNI ÎN BRAILLE

Nitisinone MDK 2 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Nitisinone MDK 2 mg capsule
Nitisinone nitizinsonă
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

După prima deschidere, poate fi păstrat pentru o singură perioadă de 2 luni la o temperatură care să nu depășească 25°C, după care medicamentul trebuie eliminat.

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

60 capsule

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la frigider.
A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.

Data scoaterii din frigider:

MendeliKABS Europe Limited

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nitisinone MDK 5 mg capsule
nitizinsonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține nitizinsonă 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă

60 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MendeliKABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Mallow Road
Cork, T23 AT2P, Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1217/ 002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INSTRUCȚIUNI ÎN BRAILLE

Nitisinone MDK 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Nitisinone MDK 5 mg capsule
Nitisinone nitizinsonă
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

După prima deschidere, poate fi păstrat pentru o singură perioadă de 2 luni la o temperatură care să nu depășească 25°C, după care medicamentul trebuie eliminat.

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

60 capsule

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la frigider.
A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.

Data scoaterii din frigider:

MendeliKABS Europe Limited

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nitisinone MDK 10 mg capsule
nitizinsonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține nitizinsonă 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă

60 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MendeliKABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Mallow Road
Cork, T23 AT2P, Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1217/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INSTRUCȚIUNI ÎN BRAILLE

Nitisinone MDK 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Nitisinone MDK 10 mg capsule
Nitisinone nitizinsonă
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

După prima deschidere, poate fi păstrat pentru o singură perioadă de 2 luni la o temperatură care să nu depășească 25°C, după care medicamentul trebuie eliminat.

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

60 capsule

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la frigider.
A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.

Data scoaterii din frigider:

MendeliKABS Europe Limited

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nitisinone MDK 20 mg capsule
nitizinsonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține nitizinsonă 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă

60 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MendeliKABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Mallow Road
Cork, T23 AT2P, Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1217/ 004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INSTRUCȚIUNI ÎN BRAILLE

Nitisinone MDK 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Nitisinone MDK 20 mg capsule
Nitisinone nitizinsonă
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

După prima deschidere, poate fi păstrat pentru o singură perioadă de 2 luni la o temperatură care să nu depășească 25°C, după care medicamentul trebuie eliminat.

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

60 capsule

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la frigider.
A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.

Data scoaterii din frigider:

MendeliKABS Europe Limited

Medicamentul nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Nitisinone MDK 2 mg capsule
Nitisinone MDK 5 mg capsule
Nitisinone MDK 10 mg capsule
Nitisinone MDK 20 mg capsule

nitizinonă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale
- Acest medicament v-a fost prescris doar dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Nitisinone MDK și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Nitisinone MDK
3. Cum să luați Nitisinone MDK
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Nitisinone MDK
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Nitisinone MDK și pentru ce se utilizează

Nitisinone MDK conține substanța activă nitizinonă. Acest medicament este utilizat pentru tratamentul unei boli rare numită tirozinemie ereditară de tip 1 la adulți, adolescenți și copii (din orice grupă de vârstă).

În această boală, organismul dumneavoastră nu este capabil să descompună complet aminoacidul tirozină (aminoacizii sunt componentele de bază ale proteinelor noastre), formând substanțe dăunătoare. Aceste substanțe se acumulează în organismul dumneavoastră. Nitisinone MDK blochează descompunerea tirozinei și substanțele dăunătoare nu se mai formează.

Trebuie să urmați un regim alimentar special în timpul tratamentului cu acest medicament, deoarece tirozina va rămâne în organismul dumneavoastră. Acest regim alimentar special se bazează pe un conținut redus de tirozină și fenilalanină (un alt aminoacid).

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Nitisinone MDK

Nu luați Nitisinone MDK

- dacă sunteți alergic la nitizinonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Nu alăptați în timp ce luați acest medicament, vezi pct. „Sarcina și alăptarea”.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Nitisinone MDK, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- Vi se va efectua un control la ochi de către un medic oftalmolog înainte tratamentului cu nitizinsonă, precum și periodic. Dacă vi s-au înroșit ochii sau la orice alte semne de afectare a ochilor, contactați imediat medicul în vederea unui examen oftalmologic. Tulburările oculare pot fi un semn că regimul alimentar este controlat inadecvat (vezi pct. 4).

În timpul tratamentului, vă vor fi recoltate probe de sânge pentru ca medicul să poată controla dacă tratamentul este adecvat și să se asigure că nu apar eventuale reacții adverse care să determine tulburări ale sângelui.

Ficatul dumneavoastră va fi controlat la intervale regulate, deoarece boala afectează ficatul.

Examinarea de către medicul dumneavoastră trebuie efectuată la interval de 6 luni. Dacă aveți orice reacții adverse, sunt recomandate intervale mai scurte.

Nitisinone MDK împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nitizinsonă poate influența efectul altor medicamente, cum sunt:

- Medicamente pentru epilepsie (cum este fenitoina)
- Medicamente împotriva coagulării sângelui (cum este warfarina)

Nitisinone MDK împreună cu alimente

Dacă tratamentul cu nitizinsonă a fost inițial administrat cu alimente, se recomandă să se mențină același mod de administrare tot timpul tratamentului.

Sarcina și alăptarea

Siguranța administrării acestui medicament nu a fost studiată la femei gravide și care alăptează.

Dacă planificați să rămâneți gravidă, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră. Dacă rămâneți gravidă, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

Nu alăptați în timpul administrării acestui medicament, vezi pct. „Nu luați Nitisinone MDK”.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, dacă manifestați reacții adverse care afectează vederea, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje până când vederea dumneavoastră nu revine la normal (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

3. Cum să luați Nitisinone MDK

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Tratamentul cu acest medicament trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul bolii (tirozinemie ereditară de tip 1).

Doza zilnică uzuală totală recomandată este de 1 mg/kg greutate corporală, administrată pe cale orală. Medicul dumneavoastră va ajusta doza individual. Se recomandă administrarea dozei o dată pe zi. Cu toate acestea, din cauza datelor limitate provenite de la pacienți cu greutate corporală <20 kg, se recomandă divizarea dozei zilnice în două administrări zilnice la această grupă de pacienți.

Dacă aveți probleme cu înghițirea capsulelor, puteți să le deschideți și să amestecați pulberea cu o cantitate mică de apă sau aliment dietetic, imediat înainte de administrare.

Dacă luați mai mult Nitisinone MDK decât trebuie

Dacă ați luat mai mult decât ar fi trebuit din acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului cât mai curând posibil.

Dacă uitați să luați Nitisinone MDK

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă ați uitat să luați o doză, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă încetați să luați Nitisinone MDK

Dacă aveți impresia că medicamentul nu acționează adecvat, adresați-vă medicului dumneavoastră. Nu schimbați doza sau nu întrerupeți tratamentul fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă observați orice reacții adverse la nivelul ochilor, trebuie să contactați imediat medicul în vederea efectuării unui examen oftalmologic. Tratamentul cu nitizina determină creșterea valorilor de tirozină în sânge, ceea ce poate provoca simptome la nivelul ochilor. Reacțiile adverse frecvente la nivelul ochilor (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) provocate de valorile crescute de tirozină sunt inflamație la nivelul ochilor (conjunctivită), opacifiere și inflamație a corneei (cheratită), sensibilitate la lumină (fotofobie) și durere oculară. Inflamația pleoapei (blefarită) este o reacție adversă mai puțin frecventă (poate afecta până la 1 din 100 persoane).

Alte reacții adverse frecvente

- reducere a numărului de plachete (trombocitopenie) și globule albe din sânge (leucopenie),
diminuare a numărului anumitor tipuri de globule albe din sânge (granulocitopenie).

Alte reacții adverse mai puțin frecvente

- creștere a numărului de globule albe din sânge (leucocitoză),
- mâncărime (prurit), inflamație a pielii (dermatită exfoliativă), erupție trecătoare pe piele.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Nitisinone MDK

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină. După prima deschidere a flaconului, medicamentul poate fi păstrat pentru o singură perioadă de 2 luni la o temperatură care să nu depășească 25°C, după care medicamentul trebuie eliminat.

Nu uitați să notați pe eticheta flaconului data când ați scos medicamentul din frigider.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Nitisinone MDK

- Substanța activă este nitizinină.
Nitisinone MDK 2 mg: Fiecare capsulă conține nitizinină 2 mg.
Nitisinone MDK 5 mg: Fiecare capsulă conține nitizinină 5 mg.
Nitisinone MDK 10 mg: Fiecare capsulă conține nitizinină 10 mg.
Nitisinone MDK 20 mg: Fiecare capsulă conține nitizinină 20 mg.
- Celelalte componente sunt
Conținutul capsulei:
amidon pregelatinizat (de porumb).
Învelișul capsulei:
gelatină,
dioxid de titan (E 171).
Cerneală de inscripționare:
oxid negru de fer (E 172),
șelac,

Cum arată Nitisinone MDK și conținutul ambalajului

Capsulele de Nitisinone MDK, sunt capsule gelatinoase albe, opace, cu lungimea de 15,7 mm și au inscripționate cu cerneală neagră cu „Nitisinone” pe corp și concentrația „2 mg”, „5 mg”, „10 mg” sau „20 mg” pe capac. Capsula conține o pulbere albă sau aproape albă.

Capsulele sunt ambalate în flacoane din plastic. Fiecare flacon conține 60 de capsule. Fiecare cutie de carton conține un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

MendeliKABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Mallow Road
Cork, T23 AT2P, Irlanda

Fabricantul

Elara Pharmservices Europe Limited
239 Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin, Dublin
D15 KV21, Irlanda

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.